

<https://helda.helsinki.fi>

Monoklonaaliset vasta-aineet MS-taudin hoidossa

Airas, Laura

2018

Airas , L , Atula , S , Kuusisto , H , Nylund , M , Soilu-Hänninen , M , Verkkoniemi-Ahola , A & Tienari , P 2018 , ' Monoklonaaliset vasta-aineet MS-taudin hoidossa ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 6 , Sivut 565-572 . < <http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14223> >

<http://hdl.handle.net/10138/302250>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Laura Airas, Sari Atula, Hanna Kuusisto, Marjo Nylund, Merja Soilu-Hänninen, Auli Verkkoniemi-Ahola ja Pentti Tienari

Monoklonaliset vasta-aineet MS-taudin hoidossa

MS-taudin hoitomahdollisuudet ovat parantuneet merkittävästi muutamien viime vuosien aikana, sillä markkinoille on tullut useita uusia tulehdusta hillitseviä MS-lääkkeitä. MS-tautiin liittyvät tulehdusprosessit ovat parhaiten hoidon ulottuvilla taudin alkuvaiheessa, ja siten varhain aloitettu tehokas hoito auttaa parhaiten estämään potilaan invalidisoitumista. Tällä hetkellä neljällä monoklonalisella vasta-aineella, natalizumabilla, alemtutsumabilla, daklitsumabilla ja okrelitsumabilla, on MS-tauti käyttöaiheena. Nämä monoklonaliset vasta-aineet ovat immunosuppressiivisia ja niihin liittyy opportunisti-infektioiden riski. Alemtutsumabin käyttöön liittyy lisäksi tiettyjen autoimmuunitautien riski. Huolellisesti toteutetulla riskinhallinnalla lääkkeisiin liittyvien vakavien haittavaikutusten riski saadaan kuitenkin pidettyä kurissa. Aktiivisesti ja riittävän varhain toteutetulla tehokkaalla lääkehoidolla on todellinen mahdollisuus vaikuttaa suotuisasti MS-potilaan elämään ja ennusteeseen.

MS-tauti on autoimmuunitauti, jossa erityisesti aktivoituneet T- ja B-lymfosyytit ja monosyytit hakeutuvat verenkierrosta keskushermostoon ja muodostavat siellä tulehduspesäkkeitä. Kaikki MS-taudin hoitoon käytettävät lääkkeet vähentävät valkosolujen kulkeutumista keskushermostoon tavalla tai toisella ja johtavat siten taudin aktiivisuuden vähenemiseen (1). MS-tautiin on ollut käytössä taudinkulkua muuntavia lääkkeitä jo yli 20 vuotta, mutta viimeiset vuodet ovat olleet todellista MS-lääkekehityksen voittokulkua. Tämän ansiosta tänä päivänä MS-lääkityksen valinnassa pyritään löytämään kullekin potilaalle sopivin lääke yhteensä kymmenen eri lääkeaineen valikoimasta (2,3).

Monoklonalisia vasta-aineita on käytetty erilaisten potilaiden hoidossa aina siitä lähtien, kun Köhler ja Milstein vuonna 1975 kehittivät menetelmän tuottaa näitä spesifisesti kohdemolekyylinsä sitoutuvia vasta-aineproteiineja (4). Ensimmäiset käyttöaiheet monoklonalisilla vasta-aineilla olivat elinhylijntäreaktioiden

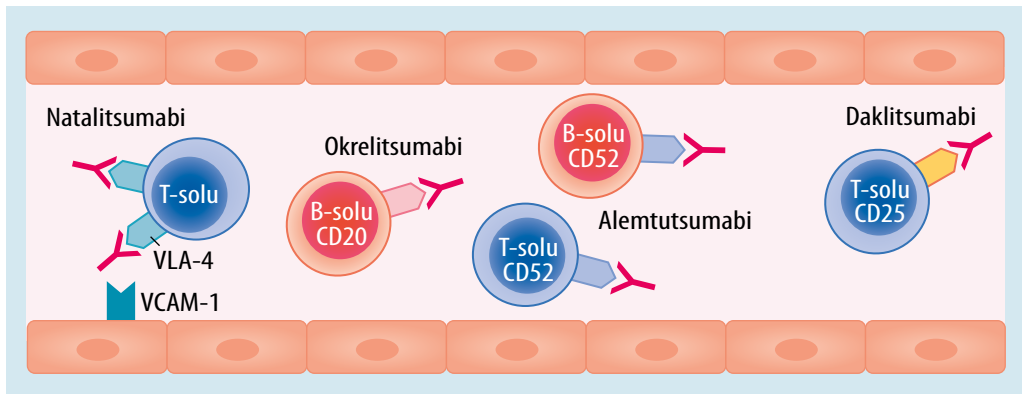
Varhain aloitetulla tehokkaalla hoidolla voidaan pysäyttää MS-taudin eteneminen

estossa, mutta sittemmin ne ovat yleistyneet kattamaan useita terapia-alueita, ja lääkteinä käytettäviä monoklonalaisia vasta-aineita on jo kaiken kaikkiaan yhteensä 75 (5,6). Monoklonaalisten vasta-aineiden luonteen vuoksi niiden kohdemolekyyli tunnetaan tarkasti, mutta tämä

ei välttämättä tarkoita, että hoidettavan taudin rauhoittumiseen johtava täsmällinen biologinen vaikutusmekanismi tunnettaisiin.

Kaikki MS-taudin hoitoon tarkoitetut monoklonaliset vasta-aineet ovat humanisoituja

tsumabi-loppupäänteellisiä vasta-aineita, joissa humaanin IgG-luokan immunoglobuliinirakenteeseen on liitetty jyrksijästä peräisin oleva spesifisen antigeenin tunnistava hypervaraabeli alue (complementarity determining region, CDR). Humanisoinnin tarkoituksena on vähentää lääkkeen aiheuttamia haitallisia immunologisia reaktioita. Humanisoinnista huolimatta elimistö voi alkaa tuottaa vasta-aineita proteiinista koostuvaa lääkettä vastaan joko hetkellisesti tai pysyvästi. Nämä vasta-aineet voivat aiheuttaa infuusioreaktioita, yliherkkyyttä ja jopa anafylaktisia reaktioita, ja ne



KUVA. Natalitsumabi estää lymfosyyttien pinnalla olevan VLA-4-adheesiomolekyylin sitoutumisen endoteelin VCAM-1-molekyyliin ja siten estää lymfosyyttien pääsyn veri-aivoesteen läpi keskushermostoon. Okrelitsumabi aiheuttaa B-solujen tuhoutumisen sitoutumalla CD20-pintaproteiiniin. Alemtutsumabi aiheuttaa sekä vasta-aine- että komplementtivälitteisen solutuhon sitoutumalla lymfosyyttien CD52-pinta-antigeeniin. Daklitsumabi sitoutuu lymfosyyttien CD25-pintaproteiiniin, jolloin se estää T-solujen IL-2-välitteistä aktivaatiota sekä lisää regulatoristen luonnollisten tappajasolujen määrää. VLA = very late antigen; VCAM = vascular cell adhesion molecule

voivat myös vähentää hoidon tehoa. Joitakin MS-taudin hoitoon käytettävistä monoklonaalisista vasta-aineista on alun perin testattu muissa käyttöaiheissa, mutta mittavat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet niiden tehon myös MS-taudissa (7–14). Käsitlemme tässä katsauksessa MS-taudin hoidossa käytettävien monoklonaalisten vasta-aineiden, eli natalitsumabin, alemtutsumabin, daklitsumabin ja okrelitsumabin vaikutusmekanismeja, tehoa ja annostelukäytäntöjä sekä niiden haittavaikutuksia (**KUVA 1** ja **TAULUKKO 1**).

Natalitsumabi

MS-taudin hoidon mullisti vuonna 2004 rationaalisen lääkekehittelyn tuloksena markkinoille tullut monoklonaalinen vasta-aine natalitsumabi. Sen vaikutusmekanismi tunnetaan hyvin (12). Natalitsumabi sitoutuu VLA-4-adheesiomolekyyliin valkosolujen pinnalla ja estää näin tehokkaasti interaktion valkosolujen ja endoteelisolujen välillä. Tämän ansiosta lääke torjuu aktivoituneiden T- ja B-lymfosyyttien ja monosyyttien pääsyn verenkierrasta veri-aivoesteen läpi keskushermostoon (12), ja sen avulla saadaan erinomainen teho autoimmuunireaktion estossa. Valkosolu-endoteeli-interaktioon vaikuttamisen lisäksi natalitsumabi häiritsee imukudoksissa B-solujen kypsymisen säätelyä

(15). Hoidon aikana kaikki MS-tautiin liittyvät tulehdusta kuvaavat magneettikuvausmuutokset vähenevät ja aktiivista tulehdusta heijastavat varjoainetehosteiset muutokset sammuvat (1). Myös hoidon kliininen vaste on hyvä. Aktiivisessa aaltomaisessa taudissa pahenemisvaiheet vähenevät 68 % ja erittäin aktiivisessa taudissa 81 % lumeryhmään verrattuna. Teho tulee esiin myös siinä, että potilaan toimintakyky ei heikkene ja osalla potilaista voidaan havaita hoidon aikana jopa toimintakyvyn paranemista hoitoa edeltävään tasoon nähden. Tavoitteena on aloittaa hoito varhain, ennen kuin toimintakyky on ehtinyt heikentyä merkittävästi. Suonensisäinen infuusiohoito toteutetaan poliklinisesti neljän viikon välein. Kun hoito lopetetaan, taudin aktiivisuus usein valitettavasti palaa.

Alemtutsumabi

Alemtutsumabin sitoutuminen CD52-pinta-antigeeniin johtaa CD52-molekyyliä ilmentävien solujen vasta-aine- ja komplementtivälitteiseen tuhoon. Alemtutsumabin annostelu vähentää merkittävästi ja pitkäkestoisesti B- ja T-lymfosyyttien määrää (16). Lymfosyyttien tuhoutumisen myötä myös autoreaktiiviset solut vähenevät ja MS-tautiaktiivisuus talttuu (17). Interferoni beeta -lääkitykseen verrattuna klinisten pahenemisvaiheiden määrä puolittuu

TAULUKKO 1. MS-taudin hoidossa käytettävät monoklonaaliset vasta-aineet (7,8,10–13).

Mono- klonaalinen vasta-aine	Vaikutus- mekanismi	Antoti- heys ja -reitti	Annos	Relapsit		Aktiivisuus magneetti- kuvassa (uusia tai laajene- via T2- leesioita)	
				Suhteellinen vähentymi- nen vs. lume	Suhteellinen vähentymi- nen vs. INF- β	Suhteellinen vähentymi- nen vs. lume	Suhteellinen vähentymi- nen vs. INF- β
Alemtutsumabi	Anti-CD52; T- ja B-solu- depleetio	Suonen- sisäisesti 12 kk:n välein	Ensin: 12 mg/vrk 5 pv:nä peräkkäin; 12 kk myöhemmin 12 mg/vrk 3 pv:nä peräkkäin	–	55 %* 49 %*	–	32 %*
Daklitsumabi	Anti-CD25 (IL-2-reseptori); regulatoristen (CD56 ^{Bright}) NK- solujen lisään- tyminen	Ihon alle 1 kk:n välein	150 mg	–	45 %*	–	54 %*
Natalitsumabi	Anti-VLA-4; Adheesio- molekyylin esto. Estää valkosolujen pääsyä keskus- hermostoon	Suonen- sisäisesti 4 vk:n välein	300 mg	68 %*	–	83 %*	–
Okrelitsumabi	Anti-CD20; B-soludep- leetio	Suonen- sisäisesti 6 kk:n välein	Ensin 2 x 300 mg 2 vk:n välein, sitten 600 mg kerrallaan 6 kk:n välein	–	46 %* 47 %*	–	77 %* 83 %*

INF- β = interferoni beeta, IL-2 = interleukiini 2, VLA-4 = very late antigen, NK-solu = luonnollinen tappajasolu, *p < 0,001

(7). Luuydin tuottaa tilalle uusia, vähemmän patogeenisia soluja, jolloin lymfosityyttikadon jälkeen tapahtuva lymfosityytien repopulaatio voi vaimentaa MS-tautiin liittyvää tulehdusta. Hoitovaste on pitkäkestoinen kahden hoitosyklin jälkeen merkittäväällä osalla potilaista (7,18). Tämän tyyppisten hoitojen yhteydessä voidaanakin käyttää termiä immuuni-rekonstitutihoito. Alemtutsumabi on ensimmäinen lääke, jota voidaan käyttää niin sanottuna induktiohoitona MS-taudissa, eli lyhytkestoinen hoito voi johtaa pitkäkestoiseen ja tehokkaaseen taudin aktiivisuuden vähentymiseen. Lääke annetaan viitenä peräkkäisenä päivänä suonensisäisesti, ja infuusiot uusitaan vuoden päästä kolmena päivänä. Jos tauti tämän jälkeen aktivoituu seurannassa, voidaan harkita kolmatta hoitajaksoa (1). Kliinisissä tutkimuksissa alemtutsumabi osoittautui erittäin tehok-

kaaksi hoidoksi sekä kliinisten muuttujien että magneettikuvauksen perusteella (8,9). Lisääntynyt autoimmuunitautien puhkeamisen riski on merkittävin lääkkeen käyttöön liittyvä haitta (**TAULUKKO 2**) (9–14,19).

Daklitsumabi

Daklitsumabi hyväksyttiin Suomessa peruskorvattavaksi lääkkeeksi toisen linjan MS-lääkkeenä toukokuussa 2017, mutta jo lokakuussa 2017 kahden MS-potilaan kuoltua lääkkeen aiheuttamaan maksavaurioon Euroopan lääkeviranomainen EMA päätti tiukentaa daklitsumabin käyttöaihetta ja asetti sen kolmannen linjan lääkkeeksi. Valmistetta pistetään ihon alle neljän viikon välein. Lääkeaine sitoutuu CD25-proteiiniin, ja sillä on ainakin kahdentyyppisiä vaikutuksia. Ensinnäkin se estää

TAULUKKO 2. MS-taudin hoidossa käytettävien monoklonaalisten vasta-aineiden haittavaikutukset ja turvallisuusseuranta (9–14,19).

Monoklonaalinen vasta-aine	Infuusioreaktiot, yleisyys ja oireet	Merkittävät haittavaikutukset	Tutkimukset ennen hoitoa	Tutkimukset hoidon aikana ja sen jälkeen
Alemtu-tsumabi	90 %:lla potilaista. Vakava reaktio 12 %:lla. Oireena päänsärky, ihottuma, huonovointisuus, kuume.	Opportunistiset infektiot (mm. herpesvirukset) ja muut vakavat infektiot, autoimmuunitaudit, joista yleisimmät kilpirauhasen liika- ja vajaatoiminta, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura (ITP) ja Goodpasturen oireyhtymä.	TVK, krea, TSH, T4V, Tbc-IFN-gammatutkimus, U-kemSeul ja U-partikk tai vastaavat munuaisten toimintaa kuvaavat tutkimukset. Hepatiitti B- ja C-seulon-ta. Raskaustesti.	1 kk:n välein TVK, krea, U-Kem-Seul, 3 kk välein ALAT (ei valmisteyhteenvedossa) (19), TSH, T4V, vuosittain kohdunkaulan irtosolututkimus. Turvallisuus-seuranta 4 v ajan viimeisestä infuusiosta.
Dakli-tsumabi	Annetaan ihon alle.	Ihottuma, maksan vakava vajaatoiminta, ylihengitystieinfektiot, imusolmukkeiden suurentuminen.	TVK, ALAT, bil, Tbc-IFN-gamma-tutkimus. Raskaustesti.	1 kk:n välein ALAT ja bil ennen pistospäivää. Jos ALAT yli 3 x viiterajan, tulee lääkitys lopettaa. 3 kk:n välein TVK. Turvallisuus-seuranta 4 kk ajan viimeisestä annoksesta.
Natali-tsumabi	Harvinaisia. Oireena päänsärky, väsymys. Allerginen reaktio 4 %:lla, anafylaktoidi reaktio 1 %:lla.	PML-riski JC-virusvasta-ainepositiivisilla potilailla. Maksan vajaatoiminta harvinainen mutta mahdollinen. Akuutti retinaneuroosi, jolle altistaa keskushermoston herpesinfektio. Harvinaisia.	Aivojen magneettikuvaus 3 kk sisällä ennen hoidon aloitusta, TVK, CRP, ALAT, GT, JC-virusvasta-aineet. Raskaustesti.	1 kk välein ALAT ensimmäisen vuoden ajan. S-natalitsumabivasta-aineet 3, 6 ja 12 kk kuluttua hoidon aloituksesta. JC-virusvasta-ainenegeetiivisillä potilailla vasta-aineseuranta 6 kk välein ja positiivisilla tiitterin seuranta 6 kk välein. PML-seulonta aivojen magneettikuvauksella JC-virusvasta-ainepositiivisilla 12 kk välein ja jos hoitoa jatketaan 24 kk jälkeen, magneettikuvaus 3-4 kk välein.
Okrelit-tsumabi	34–40 %:lla potilaista. Oireena päänsärky, kutina, ihottuma, verenpaineen lasku, kuumereaktio. Allerginen reaktio mahdollinen.	Opportunistiset infektiot harvinaisia mutta mahdollisia (herpes, sienet, PML), matalat immunoglobuliinitasot, neutropenia.	Raskaustesti, hepatiitti B -seulonta, VZV-vasta-aineet, IgG, IgA, IgM, TVK, CRP.	Ennen jokaista infuusiota TVK, CRP.

PML = progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia, VZV = varicella zoster -virus

CD25:stä riippuvaisen suuren aktiviteetin interleukiini 2 (IL-2) -reseptorin signaalivälitystä T-lymfosyyteissä ja johtaa niiden aktivaation ja proliferaation vähentymiseen. Vapaata IL-2:ta tarjoutuu tämän vuoksi suurempia määriä kohtalaisen aktiviteetin IL-2-reseptorin kautta tapahtuvaan signaalivälitykseen, mikä johtaa vähitellen lääkkeen toiseen vaikutukseen eli regulatoristen CD56^{Bright} -luonnollisten tappajasolujen lisääntymiseen. Tämä IL-2-reitin muutos saattaa myös liittyä lääkkeen vaikutukseen MS-taudissa (13). Kliinisissä tutkimuksissa

daklitsumabi osoittautui tehokkaaksi hoidoksi sekä kliinisten muuttujien että magneettikuvauksen perusteella (**TAULUKKO 1**) (13). Ihohaitat ovat maksahaittojen lisäksi merkittävimmät lääkkeen käyttöä rajoittavat haittavaikutukset (**TAULUKKO 2**) (9–14).

Okrelitsumabi

Okrelitsumabi on ensimmäinen lääke, jolla on osoitettu olevan mahdollista tehoa primaaristi etenevän MS-taudin (PPMS) hoidossa (10),

mutta erityisesti sen teho on osoitettu erinomaiseksi aaltomaisen MS-taudin pahenemisvaiheiden estossa (11). Se sitoutuu B-solujen CD20-pinta-antigeeniin ja tuhoaa selektiivisesti verenkierrossa olevat B-solut. B-soluilla on tärkeä rooli T-soluja auttavina soluina MS-taudin patogeneesissa antigeenien esittelyn sekä sytokiinituotannon kautta. Todennäköisesti okrelitsumabin hoitoteho liittyykin ennemmin näiden toimintojen estymiseen kuin vasta-ainetuotannon vähenemiseen (10). Okrelitsumabi on saanut Suomessa myyntiluvan alkuvuodesta 2018 sekä tulehduksellisesti aktiivisen aaltomaisen RRMS (relapsoiva-remittoiva) -taudin hoitoon että tulehduksellisesti aktiivisen varhaisen PPMS:n hoitoon (20). Hoidon alussa annetaan kahden viikon välein kaksi suonensisäistä 300 mg:n infuusiota, mutta sen jälkeen lääkettä annetaan kuuden kuukauden välein, joten hoito on sekä potilaalle että terveydenhoitojärjestelmälle melko kevyt toteuttaa.

Markkinoilla pitkään ollutta toista B-solulääkettä, rituksimabia, tutkittiin alkuun myös MS-taudin hoidossa, ja toisen vaiheen tutkimuksissa saatiinkin erinomaiset hoitotulokset (21). Näiden tulosten sekä rohkaisevien käyttökokeiden myötä rituksimabin käyttö MS-taudin hoidossa on lisääntynyt maailmanlaajuisesti huolimatta virallisen käyttöaiheen puuttumisesta (22–25).

Monoklonaalisiin vasta-aineisiin liittyvät haittavaikutukset

Merkittävimpinä haittoina laajasta immuunijärjestelmän heikentämisestä MS-taudin hoidossa ovat lisääntynyt alttius opportunisti-infektioille sekä puutteellisen immunoregulaation kautta ilmaantuvat muut autoimmuunitaudit (**TAULUKKO 2**) (9–14,19). Haittavaikutusten vakavuus riippuu useimmiten immuunisysteemin toiminnan muokkauksen perusteellisuudesta. Myös täysin ennakoimattomia haittoja saattaa tulla esiin, kuten progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML) natalitsumabiin ja autoimmuunitaudit alemtutsumabiin liittyen. Infuusioihin liittyvät haittavaikutukset, kuten päänsärky, kuumereaktiot ja tilapäinen väsymys ovat lieviä ja yleensä hallittavissa

tukilääkityksellä. Opportunistisia infektioita, kuten herpesinfektioita, esiintyy melko yleisesti kaikilla MS-taudin hoidossa käytettävillä monoklonaalilla vasta-aineilla. Joidenkin lääkkeiden, kuten esimerkiksi alemtutsumabin aloituksen yhteydessä herpeslääkitys kuuluu hoito-ohjelmaan (26). Kaikkiin MS-hoitoihin kuuluu olennaisena osana riskinhallinta. Kun riskit tunnetaan, niihin osataan myös varautua. Aktiivisen seurannan ansiosta haitat pystytään havaitsemaan ja minimoimaan mahdollisimman nopeasti. Suosittelemme, että päivystyspoliklinikassa suhtaudutaan kaikkiin monoklonaalista vasta-ainetta MS-lääkkeenä käyttäviin, akuuttiin infektiin sairastuneisiin potilaisiin kuten muihinkin immunosuppressoituihin päivystyspotilaisiin. Alemtutsumabin käyttäjien kohdalla tulee lisäksi huomioida suuri autoimmuunikipirauhassairauksien puhkeamisriski sekä idiopaattisen trombosytopeenisen purppuran ja autoimmuunimunaissairauksien riski. Daklitsumabin kohdalla pitää huomioida maksavaurioriski.

Natalitsumabin tavanomaiset haittavaikutukset kuten infuusion aikainen päänsärky ja tilapäinen väsymys ovat lieviä. Opportunististen infektioiden kuten herpesinfektioiden esiintymisen riski on lisääntynyt. Lääkkeen kehittäjille tuli yllätyksenä lääkitykseen liittyvä vaarallinen JC-viruksen aiheuttama aivotulehdus, PML (27). Tämä hidasti aluksi lääkkeen käyttöönottoa, mutta pian kehitettiin tehokas turvaseurantajärjestelmä, joka perustuu JC-virusvastainemittaukseen (28). JC-virusnegatiivisilla potilailla PML-riski on hyvin pieni, ja pitkäkestoinen hoito keskitetäänkin lähinnä näille potilaille. Tavanomaisen, harmittoman JC-viruksen aiheuttama lievä tai oireeton virustauti sairastetaan usein jo lapsuusiässä. Noin 50–60 % terveistä aikuisista on viruksen kantajia, jolloin veressä esiintyy JC-virusvasta-aineita. Immuunipuutteisilla tai immunosuppressoituilla potilailla hoitojen harvinaisena haittavaiikutuksena JC-virus voi muuntua, aktivoitua ja aiheuttaa PML-taudin. Natalitsumabia käytettäessä PML-riskiä lisäävät aikaisemmin saatu immunosuppressiivinen lääkehoito ja yli kaksi vuotta jatkunut natalitsumabihoito JC-viruksen kantajilla. JC-virusvasta-ainenegatiivisilla

Ydinasiat

- ▶ Varhain aloitetulla tehokkaalla hoidolla saavutetaan parhaat tulokset MS-taudin hoidossa.
- ▶ Uusiin, tehokkaisiin immunologisiin hoitoihin liittyy haittavaikutuksia ja riskejä.
- ▶ Riskeistä merkittävimpiä ovat opportunistiset infektiot.
- ▶ Alemtutsumabi altistaa autoimmuunitau- deille.
- ▶ Huolella noudatettujen riskinhallinta- ohjelmien avulla lääkityksiin liittyvät riskit saadaan pidettyä siedettävänä.

PML-riski on lähinnä teoreettinen. Mikäli potilaalle ei kehity JC-virusvasta-aineita, voidaan hoitoa jatkaa turvallisesti vuosia. Tällöin JC-virusvasta-aineita seurataan kuuden kuukauden välein, koska serokonversion osuus on eri tutkimusten mukaan noin 2–10 % vuodessa (29).

Natalitsumabin riskinhallinta on luonut esikuvan lääkkeen kliinisen turvallisuusseurannan merkityksestä ja toteutuksesta muillekin MS-lääkkeille. PML:n ilmaantuminen natalitsumabi- hoidon myötä kuvastaa immuunijärjestelmän sormeilun yllätyksellisyyttä. Mitä tehokkaam- min tukahdutetaan immuunijärjestelmää tau- din tulehdusaktiiviteetin rauhoittamiseksi, sitä todennäköisemmin altistetaan potilaat myös mahdollisille haittavaikutuksille (12,27,29).

Alemtutsumabin annon yhteydessä noin 90 %:lla potilaista esiintyy infuusioreaktioita, kuten päänsärkyä, kuumeilua, pahoinvointia, nokkosihottumaa ja ihottumia sekä kutinaa. Lääkeinfuusion aiheuttama nopea lymfositien hajoaminen aiheuttaa sytokiini-myrskyn, jota ehkäistään antamalla suuriannoksinen glukokortikoidi-infuusio ennen alemtutsumabia. Alemtutsumabi altistaa infektioille, erityisesti virtsatie-, sieni- ja herpesinfektioille. Siihen liittyy myös merkittävä ja vuosia lääkkeen annon jälkeen jatkuva uusien autoimmuunitautien puhkeamisen riski. Näistä merkittävin on kilpirauhasen vajaa- tai liikatoiminta. Näiden haittojen kumulatiivinen riski on viiden vuoden

seurannassa yhteensä 40–50 %. Muina vaka- vina haittoina on todettu trombosytopeenista purppuraa (noin 4 %:lla) sekä nefropatiaa (alle 1 %:lla). Autoimmuunitautien riskin vuoksi potilaat ovat säännöllisessä verikoeseurannas- sa vielä viiden vuoden ajan lääkityksen annon jälkeen. Toistaiseksi ei tiedetä tarkkaan, miksi autoimmuunitauteja ilmaantuu MS-potilaille alemtutsumabihoitoon yhteydessä. Vaikuttaa, että immuunirekonstituution myötä ilmaantuu erityisesti vasta-ainevälitteiselle autoimmuni- teetille altistava lymfositopopulaatio. Yhtenä syynä arvelaan olevan regulatoristen T-solujen toiminnan heikkenemisen lymfositideplee- tion myötä.

Daklitsumabin iho- ja maksahaitat ovat merkittävimmät lääkkeen käyttöä muovaavat haittavaikutukset (**TAULUKKO 2**). Kliinisissä tut- kimuksissa 1,7 % potilaista on saanut vaikean maksavaurion. Tämän vuoksi Euroopan lää- keviraston (EMA) lääketurvallisuuden riskin- arviointikomitea (PRAC) on 27.10.2017 suo- sitellut (30), että daklitsumabia käytetään vain potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää tehoa kahdesta aiemmasta MS-lääkkeestä ja joita ei voi hoitaa muilla MS-lääkkeillä. Maksa-arvojen seurantaa suositellaan neljän viikon välein en- nen jokaista lääkepestosta. Muita daklitsumabin käyttöön liittyviä yleisesti raportoituja haittoja ovat masennus, ylähengitysteiden infektiot ja lymphadenopatia. Lääkkeestä aiheutuvat ihot-umat saattavat olla vaikeita.

Okrelitsumabi on vasta tullut markkinoil- le, joten tämänhetkiset haittavaikutustiedot perustuvat kliinisiin tutkimuksiin. Okrelitsu- mabin yleisimpinä haittavaikutuksina esiintyy infuusioreaktioita sekä ylähengitystie- ja suun herpesinfektioita (10). Infuusioreaktiot saa- daan yleensä hallittua tukilääkitysten, kuten glukokortikoidin, antihistamiinin ja paraseta- molin avulla. Pahanlaatuisten kasvainten il- maantuvuus oli okrelitsumabia saaneiden MS- potilaiden kohdalla hieman suurempi: 0,4/100 henkilövuotta okrelitsumabi- ja 0,2/100 henki- lövuotta verrokkiryhmissä (10). Potilailla saat- taan esiintyä muitakin verenkuvamuutoksia B- solulaman lisäksi. Syvää neutropeniaa havaittiin 1 %:lla potilaista kliinisissä lääketutkimuksissa. Tämä B-solulääkkeisiin liittyvä haittavaikutus

saattaa altistaa potilaan vakaville infektioille ja tulisi pitää mielessä (31).

Lopuksi

MS-taudin lääkehoito sai alkunsa 1990-luvulla, kun potilaille alettiin antaa ensin pistoksina beetainterferonia ja myöhemmin glatirameeri-asetaattia. Näiden ensimmäisen vaiheen lääkkeiden teho ei yllä monoklonaalisten vasta-aineiden tehon tasolle, mutta yli 20 vuoden käytökokemus on vahvistanut niiden erinomaisen turvallisuuden. Monoklonaalisten vasta-aineiden voidaan taas katsoa mullistaneen MS-taudin hoidon, koska näillä lääkkeillä saadaan erittäin tehokkaasti sammutettua MS-taudin pahenemisvaiheita aiheuttava tulehdusaktiivisuus ja sen myötä voitaneen myös vaikuttaa suotuisasti taudin pitkäaikaisennusteeseen. Uusien, tehokkaampien biologisten lääkkeiden tehon ja pitkäaikaisten haittojen seuranta edellyttävät riskinhallintaohjelmaa ja pitkäjänteistä dokumentaatiota. Suomessa on tätä varten otettu vuodesta 2014 asteittain käyttöön MS-taudin

hoidonseurantajärjestelmä, joka on nyt käytössä kaikissa yliopistosairaaloissa ja kahdeksassa keskussairaalassa.

MS-tauti on nuoria ihmisiä invalidisoiva krooninen sairaus, josta aiheutuu rahassa mittaamatonta haittaa potilaalle ja hänen läheisilleen. MS-tauti koituu kuitenkin myös rahalla mitattuna kalliiksi. Keskimäärin taudista aiheutuvat vuosittaiset kokonaiskustannukset ovat Suomessa 47 000 euroa potilasta kohti (32). Mitä vaikeammin potilas on invalidisoitunut, sitä kalliimpaa hoito on. Aktiivista tulehdusta esiintyy keskushermostossa etenkin taudin alkuvaiheessa, ja uudet tulehdusaktiivisuuden vaikuttavat MS-lääkkeet ovat silloin erityisen tehokkaita (33). Taudin edetessä neurodegeneratiiviset mekanismit saavat kuitenkin yhä merkittävemmän roolin taudin kulussa ja tulehdusta hillitsevän lääkehoidon hyödyt potilaalle vähenevät (34). Näin ollen varhain aloitetulla tehokkaalla hoidolla, jolla pyritään estämään pitkän aikavälin liikunta- ja toimintakyvyn heikentymistä, saadaan parhaat tulokset sekä potilaan että yhteiskunnan kannalta. ■

LAURA AIRAS, professori

Turun yliopisto ja Tyks neurotoimialue

SARI ATULA, dosentti, osastonyliilääkäri

HYKS, Neurokeskus, neurologian klinikka

HANNA KUUSISTO, hallintoyliilääkäri, neurologian erikoislääkäri, neurologian dosentti

Kanta-Hämeen sairaanhoitopiiri

MARJO NYLUND, tutkimuskoordinaattori

Tyks neurotoimialue

MERJA SOILU-HÄNNINEN, dosentti, osastonyliilääkäri

TYKS neurotoimialue

AULI VERKKONIEMI-AHOLA, LT, osastonyliilääkäri, dosentti

Hyks, Neurokeskus, Neurologian klinikka

PENTTI TIENARI, LT, professori, osastonyliilääkäri

Hyks, Neurokeskus, neurologian klinikka

Helsingin yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta, tutkimusohjelmayksikkö, molekyylineurologia

SIDONNAISUUDET

Laura Airas: Apuraha (BiogenIdec, Novartis, Roche, Merck), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche, Novartis)

Sari Atula: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Biogen, Genzyme, Merck, Novartis, Santen, TEVA), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Biogen, Genzyme, Merck, Orion, Pfizer)

Hanna-Maija Kuusisto: Apuraha (Kliiniset lääketutkimukset Merck, Genzyme, Teva), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Advisory boardin jäsen Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche, Novartis Nordic scientific boardin jäsen Teva), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche, Novartis)

Marjo Nylund: Ei sidonnaisuuksia

Merja Soilu-Hänninen: Apuraha (Biogen Idec, Novartis, Merck), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Actelion, Merck, Biogen, Roche, Genzyme, Novartis, Teva, Biogen Idec), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Biogen Idec, Bayer, Eisai, Merck, Novartis, Genzyme, Roche, Teva)

Pentti Tienari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Biogen Finland, Teva, Novartis Finland, Pfizer, Sanofi-Genzyme, Roche, Orion)

KIRJALLISUUTTA

1. MS-tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 16.12.2015]. www.kaypahoito.fi.
2. Trojano M, Tintore M, Montalban X, ym. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol* 2017;13:105–18.
3. Niiranen M, Remes A. MS-taudin hoito ja seuranta. *Suom Lääkäril* 2017;72:1641–5.
4. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495–7.
5. Hooks MA, Wade CS, Millikan WJ. Muronomab CD-3: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use in transplantation. *Pharmacotherapy* 1991; 11:26–37.
6. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000;355:735–40.
7. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, ym. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology* 2017; 89:1107–16.
8. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, ym. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829–39.
9. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, ym. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819–28.
10. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, ym. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209–20.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, ym. Ocrelizumab versus interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221–34.
12. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, ym. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899–910.
13. Kappos L, Wiendl H, Selma J, ym. Dacizumab HYP versus interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015;373:1418–28.
14. Gold R, Giovannoni G, Selma J, ym. Dacizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381:2167–75.
15. Zohren F, Toutzaris D, Klärner V, ym. The monoclonal anti-VLA-4 antibody natalizumab mobilizes CD34+ hematopoietic progenitor cells in humans. *Blood* 2008;111:3893–5.
16. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, ym. Interpreting lymphocyte reconstitution data from the pivotal phase 3 trials of alemtuzumab. *JAMA Neurol* 2017;74: 961–9.
17. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, ym. Alemtuzumab in multiple sclerosis: mechanism of action and beyond. *Int J Mol Sci* 2015;16:16414–39.
18. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, ym. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. *Neurology* 2017;89:1117–26.
19. Pfeuffer S, Beuker C, Ruck T, ym. Acute cholecystitis during treatment with alemtuzumab in 3 patients with RRMS. *Neurology* 2016;87:2380–1.
20. New medicine for multiple sclerosis – ocrevus is first medicine to receive positive opinion for treatment of patients with early stage of primary progressive multiple sclerosis [verkkojulkaisu]. European Medicines Agency 10.11.2017.
21. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, ym. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676–88.
22. Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, ym. Comparative effectiveness of Rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2018. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.4011.
23. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, ym. Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology* 2016;87:2074–81.
24. Alping P, Frisell T, Novakova L, ym. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016;79:950–8.
25. Memon AB, Javed A, Caon C, ym. Long-term safety of rituximab induced peripheral B-cell depletion in autoimmune neurological diseases. *PLoS One* 2018;13:e0190425.
26. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, ym. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2016;12:217–33.
27. Soilu-Hänninen M, Päiväranta M, Sonni-nen P, ym. Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia natalitsumabihoidon komplikaationa. *Duodecim* 2013; 129:765–70.
28. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, ym. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353:375–81.
29. Kolasa M, Hagman S, Verkkoniemi-Ahola A, ym. Anti-JC virus seroprevalence in a Finnish MS cohort. *Acta Neurol Scand* 2016;133:391–7.
30. Zinbryta article-20 referral – EMA concludes review of Zinbryta and confirms further restrictions to reduce risk of liver damage. European Medicines Agency 2018 [päivitetty 12.1.2018]. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zinbryta/human_referral_prac_000067.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
31. Rissanen E, Remes K, Airas L. Severe neutropenia after rituximab-treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017;20:3–5.
32. Ruutiainen J, Viita AM, Hahl J, ym. Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. *J Med Econ* 2016;19:21–33.
33. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* 2017; 389:1347–56.
34. Lassmann H. Multiple sclerosis: lessons from molecular neuropathology. *Exp Neurol* 2014;262Pt A:2–7.

SUMMARY

Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis

Treatment of multiple sclerosis (MS) has developed significantly during the recent years. The anti-inflammatory treatment armamentarium already contains several highly efficient drugs. The inflammatory process is often most effectively treatable in early disease, and hence early effective treatment is the best way to prevent disability. Monoclonal antibodies used for treatment of MS are immunosuppressive, and they may increase the risk of opportunistic infections. In addition, emergence of other autoimmune diseases has been observed with alemtuzumab treatment. With careful risk management the side effects can be kept at minimum. An early active treatment with highly effective immunological therapy has true potential to benefit MS-patients' daily life, and improve their life-long prognosis.